

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 10114774  
PUBLICATION DATE : 06-05-98

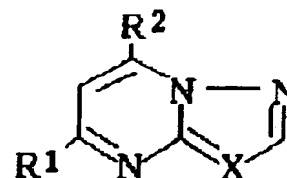
APPLICATION DATE : 06-08-97  
APPLICATION NUMBER : 09211590

APPLICANT : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY  
INC;

INVENTOR : YASUDA TSUNEO;

INT.CL. : C07D487/04 C07D487/04 A61K 31/505  
A61K 31/505 A61K 31/505 C07D519/00

TITLE : INHIBITOR FOR SYNTHETIC ENZYME  
OF NITROGEN MONOXIDE



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject inhibit hardly having adverse effect and capable of expressing action selectively inhibiting an induction type nitrogen monoxide synthetase by including a specific fused pyrimidine derivative as an active ingredient.

SOLUTION: This inhibitor comprises a compound of the formula (X is N or CH;  
R<sup>1</sup> is a lower alkyl; R<sup>2</sup> is a group of the formula NRR<sup>3</sup>

(R is H or a lower alkyl; R<sup>3</sup> is pyridylmethyl or a phenyl-lower alkyl having a lower alkyl, etc., on phenyl ring), a group of the formula NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>

(R<sup>4</sup> is pyridyl; R<sup>5</sup> is 5-lower alkylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl), a

compound of the formula SR<sup>6</sup> [when X is N, R<sup>6</sup> is pyridyl, etc.,

and when X is CH, R<sup>6</sup> is an (N-lower alkanoyl)amino-mono-substituted

phenyl], etc.). {e.g. 5-n-butyl-7-(2,3- dimethoxybenzylamino)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine} as an active ingredient. The inhibitor can be administered at a daily dose of 0.5-20mg/kg weight based on the amount of active ingredient in 1-4 portions.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-114774

(43) 公開日 平成10年(1998) 5月6日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 487/04	1 4 2	C 0 7 D 487/04	1 4 2
	1 4 6		1 4 6
A 6 1 K 31/505	A D D	A 6 1 K 31/505	A D D
	A E D		A E D
	A G Z		A G Z

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-211590	(71) 出願人	000149435 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22) 出願日	平成9年(1997) 8月6日	(72) 発明者	守時 英喜 徳島県徳島市北矢三町4丁目8-7-8
(31) 優先権主張番号	特願平8-218356	(72) 発明者	岩本 武史 徳島県小松島市田浦町近里83-1 ケント パレス徳島南606号
(32) 優先日	平8(1996) 8月20日	(72) 発明者	安田 恒雄 徳島県鳴門市撫養町弁財天宇ハマ43
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 三枝 英二 (外10名)

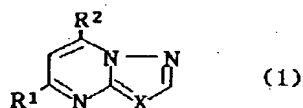
(54) 【発明の名称】 一酸化窒素合成酵素阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 一酸化窒素合成酵素阻害剤を提供。

【解決手段】 一般式

【化1】

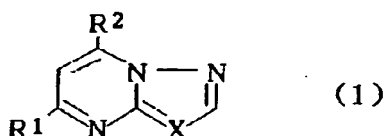


〔式中、XはN又はCHを、R<sup>1</sup> は低級アルキル基を、R<sup>2</sup> は例えば基-NHR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> はフェニル環上に低級アルコキシ基又はハロゲン原子の1~3個を有するフェニル低級アルキル基) 等の各基を示す。〕で表わされる縮環ピリミジン誘導体を有効成分として含有する一酸化窒素合成酵素阻害剤。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式

## 【化1】



〔式中、XはN又はCHを、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は

(I)基-NRR<sup>3</sup> (Rは水素原子又は低級アルキル基を、R<sup>3</sup>はピリジルメチル基、フェニル環上に低級アルコキシ基又はハロゲン原子の1~3個もしくはメチレンジオキシ基を有するフェニル低級アルキル基あるいはインダニル基を示す)、

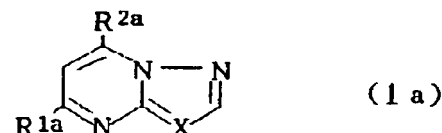
(II)基-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (R<sup>4</sup>はピリジル基を、R<sup>5</sup>は5-低級アルキルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基を示す)、又は

(III)基-SR<sup>6</sup> (R<sup>6</sup>はXがNのとき、ピリジル基又は低級アルカノイルアミノフェニル基であり、XがCHのとき、置換基としてアミノ基、N-低級アルカノイルアミノ基、N-低級アルキルアミノ基、N-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、ニトロ基、カルボキシ基及びカルボキシ低級アルキル基から選ばれる基の1個を有するフェニル基、ハロゲン置換フェニル基、置換基としてヒドロキシ基及び少なくとも1個のハロゲン原子もしくはニトロ基を有するフェニル基、ナフチル基あるいは以下のa)~m)から選ばれる複素環基を示す。

a) ニトロ基もしくは1~4個のハロゲン原子で置換されたピリジン環基、b) ピリミジン環基、c) キノリン環基、d) 1-低級アルキルテトラゾール環基、e) 1-低級アルキルイミダゾール環基、f) 2-チアゾリン環基、g) ベンゾチアゾール環基、h) ニトロ基を有することのあるベンズイミダゾール環基、i) 置換基として低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~2個を有することのあるベンゾオキサゾール環基、j) 低級アルキル基を有することのあるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン環基、k) 5-低級アルキル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン環基、l) 9-H-プリン環基及びm) オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリミジン環基)をそれぞれ示す。〕で表わされる縮環ピリミジン誘導体を有効成分として、その有効量を無毒性担体と共に含有することを特徴とする一酸化窒素合成酵素阻害剤。

## 【請求項2】 一般式

## 【化2】



〔式中、XはN又はCHを、R<sup>1a</sup>は低級アルキル基を、R<sup>2a</sup>は(1)基-NHR<sup>3a</sup> (R<sup>3a</sup>はピリジルメチル基又はフェニル環上に低級アルコキシ基2~3個を有するフェニル低級アルキル基を示す)、又は(II)基-SR<sup>6a</sup> (R<sup>6a</sup>はXがNのとき、ピリジル基であり、XがCHのとき、フェニル環上に低級アルキル基の1~2個を有することのあるベンゾオキサゾール-2-イル基、N-低級アルカノイルアミノフェニル基、置換基としてヒドロキシ基及びニトロ基を有するフェニル基、9-H-プリン-6-イル基又は5-低級アルキルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基を示す)をそれぞれ示す。〕で表される縮環ピリミジン誘導体を有効成分とする請求項1に記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項3】 請求項2に記載の一般式中、XがCHでR<sup>1a</sup>がn-ブチル基である化合物を有効成分とする請求項2に記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項4】 請求項2に記載の一般式中、R<sup>2a</sup>がベンゾオキサゾール-2-イルチオ基、5, 7-ジメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ基、4-(N-アセチルアミノ)フェニルチオ基、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルチオ基、5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イルチオ基、2, 4-ジメトキシベンジルアミノ基、4-ピリジルメチルアミノ基、3, 4, 5-トリメトキシベンジルアミノ基又は2, 3-ジメトキシベンジルアミノ基である化合物を有効成分とする請求項3に記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項5】 5-n-ブチル-7-(2, 3-ジメトキシベンジルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン及び5-n-ブチル-7-(4-ピリジルメチルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンから選ばれる化合物を有効成分とする請求項4に記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項6】 誘導型一酸化窒素合成酵素を選択的に阻害する請求項1~5のいずれかに記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項7】 請求項1に記載の縮環ピリミジン誘導体の有効量を、無毒性担体と共に含有することを特徴とする敗血症予防及び治療剤。

【請求項8】 請求項1に記載の縮環ピリミジン誘導体の有効量を、無毒性担体と共に含有することを特徴とするエンドトキシンショック改善剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規なNO（一酸化窒素）合成酵素阻害剤、より詳しくは誘導型NO合成酵素の誘導を阻害する薬剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】1980年代前半、生体内における窒素酸化物の研究過程で、NO（一酸化窒素）が生体内で発生していることが初めて見出された。その発見をきっかけに、NOは多くの研究者の注目を集め、1987年には、NOが血管内皮由来弛緩因子の本体であるとの報告がなされた。そして、現在では、循環、免疫、神経系等広い分野で、NOの生理機能や病態との関連が明らかにされている。

【0003】そのうち、例えば、体内で常時発生しているNOは、循環動態の恒常性を維持する重要な役割を担っていることが解明されている。また一方、敗血症においては、エンドトキシンにより活性化されたサイトカインの働きにより、大量のNOが産生され、これが内皮細胞障害、心筋収縮力低下等のエンドトキシンショック状態を引き起こすといわれている。

【0004】NOは、NO合成酵素（NOS）によってL-アルギニンから産生される。そして、その酵素には、大きく分けて病態時のNO産生に係わる誘導型NOS（iNOS）と、常時発現している構成型NOS（cNOS）とがある。

【0005】上記したように、NOは敗血症等の種々の疾患に関与しているので、そのメカニズムの解明、惹いてはそれら疾患の治療薬への応用等を目的として、NOS阻害剤の研究が進められており、その代表例としては、N-ω-ニトロ-L-アルギニン等のアルギニン類縁体が挙げられる。

【0006】しかしながら、上記代表例を含む従来公知のNOS阻害剤は、iNOSだけでなく、cNOSをも阻害してしまうものが殆どであり、之等の治療薬としての利用によれば、恒常的な循環動態の調節までもが抑制されてしまい、血圧上昇、臓器血流減少等の副作用を回避することはできない。更に、之等の利用時には、中枢神経系への影響やインポテンツ等の問題も懸念される。

【0007】以上のように、従来知られているNOS阻害剤は、医薬品として評価できるものではなく、之等に代わって、iNOSを選択的に阻害することのできる新しい物質の提供が当業界で要望されている。

## 【0008】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、当業界で要望されているiNOSのみを選択的に阻害できる物質及びこれを利用した一酸化窒素合成酵素阻害剤を提供することにある。

【0009】本発明者らの研究グループは、かねてより医薬製剤有効成分化合物の開発を目的として、種々の化合物の合成及びそれらの有する薬理作用の研究、解明等

を行なってきたが、その過程で、先に、強力な鎮痛作用を有する一連のピラゾロピリミジン誘導体の合成に成功し、この化合物に係わる発明を特許出願した〔特開平7-309872号公報参照〕。

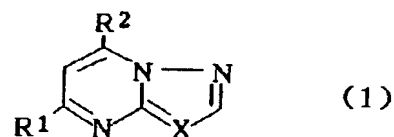
【0010】引き続き研究において、本発明者らは、上記一連の化合物を含むある種の化合物が、先に見出された鎮痛作用とは別個に、しかも該作用とは無関係に、iNOSの誘導阻害作用を有するという事実を新たに見出し、ここに本発明を完成するに至った。

## 【0011】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明によれば、下記一般式（1）で表わされる縮環ピリミジン誘導体を有効成分とする一酸化窒素合成酵素阻害剤が提供される。

## 【0012】

## 【化3】



【0013】上記一般式（1）中、XはN又はCHを、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は（I）基-NR<sup>3</sup>（Rは水素原子又は低級アルキル基を、R<sup>3</sup>はピリジルメチル基、フェニル環上に低級アルコキシ基又はハロゲン原子の1～3個もしくはメチレンジオキシ基を有するフェニル低級アルキル基あるいはインダニル基を示す）、（II）基-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（R<sup>4</sup>はピリジル基を、R<sup>5</sup>は5-低級アルキルピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン-7-イル基を示す）、又は（III）基-SR<sup>6</sup>（R<sup>6</sup>はXがNのとき、ピリジル基又は低級アルカノイルアミノフェニル基であり、XがCHのとき、置換基としてアミノ基、N-低級アルカノイルアミノ基、N-低級アルキルアミノ基、N-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、ニトロ基、カルボキシル基及びカルボキシ低級アルキル基から選ばれる基の1個を有するフェニル基、ハロゲン置換フェニル基、置換基としてヒドロキシル基及び少なくとも1個のハロゲン原子もしくはニトロ基を有するフェニル基、ナフチル基あるいは以下のa)～m)から選ばれる複素環基を示す。

【0014】a) ニトロ基もしくは1～4個のハロゲン原子で置換されたピリジン環基、b) ピリミジン環基、c) キノリン環基、d) 1-低級アルキルテトラゾール環基、e) 1-低級アルキルイミダゾール環基、f) 2-チアゾリン環基、g) ベンゾチアゾール環基、h) ニトロ基を有することのあるベンズイミダゾール環基、i) 置換基として低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基及びハロゲン原子から選

ばれる基の1~2個を有することのあるベンゾオキサゾール環基、j) 低級アルキル基を有することのあるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン環基、k) 5-低級アルキル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン環基、l) 9H-プリン環基及びm) オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン環基をそれぞれ示す。

【0015】上記一般式(1)で表わされる誘導体は、一酸化窒素合成阻害作用、殊に誘導型一酸化窒素合成酵素(i NOS)を選択的に阻害する作用を有しており、従って、血圧上昇、臓器血流減少、中枢神経系への悪影響等の副作用を殆ど示さない点において特徴づけられる。

【0016】本発明一酸化窒素合成酵素阻害剤の有効成分を表わす上記一般式(1)中の各基としては、例えば次の各基を例示できる。即ち、低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0017】低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0018】低級アルカノイルアミノフェニル基としては、4-アセチルアミノフェニル、3-アセチルアミノフェニル、2-アセチルアミノフェニル、4-プロピオニルアミノフェニル、4-ブチリルアミノフェニル、4-バレリルアミノフェニル、4-ヒバロイルアミノフェニル、4-ヘキサノイルアミノフェニル、4-ヘプタノイルアミノフェニル基等を例示できる。

【0019】N-低級アルカノイルアミノ基としては、N-アセチルアミノ、N-プロピオニルアミノ、ブチルアミノ、N-バレリルアミノ、N-ヒバロイルアミノ、N-ヘキサノイルアミノ、N-ヘプタノイルアミノ基等を例示できる。

【0020】N-低級アルキルアミノ基としては、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ、N-イソプロピルアミノ、N-ブチルアミノ、N-ペンチルアミノ、N-ヘキシルアミノ基等を例示できる。

【0021】低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノ基としては、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノ、N-アセチル-N-アセチル-N-プロピルアミノ、N-アセチル-N-イソプロピルアミノ、N-アセチル-N-ブチルアミノ、N-アセチル-N-ペンチルアミノ、N-アセチル-N-ヘキシルアミノ、N-プロピオニル-N-メチルアミノ、N-ブチリル-N-メチルアミノ、N-バレリル-N-メチルアミノ、N-ヒバロイル-N-メチルアミノ、N-ヘキサノイル-N-メチルアミノ、N-ヘプタノイル-N-メチルアミノ基等を例示できる。

【0022】N-低級アルキルスルホニルアミノ基とし

ては、N-メチルスルホニルアミノ、N-エチルスルホニルアミノ、N-プロピルスルホニルアミノ、N-イソプロピルスルホニルアミノ、N-ブチルスルホニルアミノ、N-ペンチルスルホニルアミノ、N-ヘキシルスルホニルアミノ基等を例示できる。

【0023】低級アルコキシカルボニルアミノ基としては、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノカルボニルアミノ、イソプロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、ペンチルオキシカルボニルアミノ、ヘキシルオキシカルボニルアミノ基等を例示できる。

【0024】カルボキシ低級アルキル基としては、カルボキシメチル、1-カルボキシエチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル基等を例示できる。

【0025】低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル、3-エトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、5-エトキシカルボニルペンチル、6-エトキシカルボニルヘキシル、2-ブトキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等を例示できる。

【0026】ハロゲン原子としては、弗素、塩素、臭素、沃素を例示できる。

【0027】ピリジル基としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル基を例示でき、ピリジルメチル基としては、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル基を例示できる。

【0028】ナフチル基としては、1-ナフチル、2-ナフチル基を例示でき、また、インダニル基としては、1-インダニル、2-インダニル基を例示できる。

【0029】5-低級アルキルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基としては、5-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-イソプロピルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-ペンチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-ヘキシルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基等を例示できる。

【0030】フェニル環上に低級アルコキシ基又はハロゲン原子の1~3個もしくはメチレンジオキシ基を有するフェニル低級アルキル基としては、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジル、1-(2-メトキシフェニル)エチル、2-(2-メトキシフェニル)エチル、2-(3-メトキシフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2, 3-ジメトキシベンジル、2, 4-ジメトキシベンジル、

3, 4-ジメトキシベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、3-(4-メトキシフェニル)プロピル、4-(4-メトキシフェニル)ブチル、5-(4-メトキシフェニル)ペンチル、6-(4-メトキシフェニル)ヘキシル、1-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピル、4-(3, 4-ジメトキシフェニル)ブチル、5-(3, 4-ジメトキシフェニル)ペンチル、6-(3, 4-ジメトキシフェニル)ヘキシル、2, 3-メチレンジオキシベンジル、3, 4-メチレンジオキシベンジル、1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)エチル、2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)エチル、3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロピル、4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ブチル、5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ペンチル、6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ヘキシル、3, 4, 5-トリメトキシベンジル、2, 3, 4-トリメトキシベンジル、2, 4, 6-トリメトキシベンジル等を例示できる。

【0031】置換基としてアミノ基、N-低級アルカノイルアミノ基、N-低級アルキルアミノ基、N-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、ニトロ基、カルボキシ基及びカルボキシ低級アルキル基から選ばれる基の1個を有するフェニル基としては、4-アミノフェニル、3-アミノフェニル、2-アミノフェニル、2-(N-アセチルアミノ)フェニル、3-(N-アセチルアミノ)フェニル、4-(N-アセチルアミノ)フェニル、4-(N-プロピオニルアミノ)フェニル、4-(N-メチルアミノ)フェニル、4-(N-エチルアミノ)フェニル、4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)フェニル、4-(N-アセチル-N-エチルアミノ)フェニル、4-メチルスルホニルアミノフェニル、3-メチルスルホニルアミノフェニル、2-メチルスルホニルアミノフェニル、4-メトキシカルボニルアミノフェニル、4-エトキシカルボニルエミノフェニル、4-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、4-カルボキシフェニル、3-カルボキシフェニル、2-カルボキシフェニル、4-(1-カルボキシエチル)フェニル等を例示できる。

【0032】ハロゲン置換フェニル基としては、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、4-フルオロフェニル、ペンタフルオロフェニル等を例示できる。

【0033】置換基としてヒドロキシ基及び少なくとも1個のハロゲン原子もしくはニトロ基を有するフェニル基としては、4-ヒドロキシ-3, 5-ジクロロフェニル、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル、4-ヒド

ロキシ-3, 5-ジブロモフェニル、3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、4-ヒドロキシ-3-クロロフェニル、4-ヒドロキシ-2-クロロフェニル、4-ヒドロキシ-2-ニトロフェニル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジニトロフェニル等を例示できる。

【0034】複素環基としては、次のa)～m)の各基を例示できる。即ち、

a) ニトロ基もしくは1～4個のハロゲン原子で置換されたピリジン環基としては、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-3-ピリジル、4-ニトロ-2-ピリジル、3-ニトロ-2-ピリジル、2-ニトロ-4-ピリジル、3-クロロ-4-ピリジル、3, 5-ジクロロ-4-ピリジル、2, 3, 5-トリクロロ-4-ピリジル、2, 3, 5, 6-テトラクロロ-4-ピリジル等を例示できる。

【0035】b) ピリミジン環基としては、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル等を例示できる。

【0036】c) キノリン環基としては、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル等を例示できる。

【0037】d) 1-低級アルキルテトラゾール環基としては、1-メチルテトラゾール-5-イル、1-エチルテトラゾール-5-イル、1-プロピルテトラゾール-5-イル、1-ブチルテトラゾール-5-イル、1-ペンチルテトラゾール-5-イル、1-ヘキシルテトラゾール-5-イル等を例示できる。

【0038】e) 1-低級アルキルイミダゾール環基としては、1-メチルイミダゾール-2-イル、1-エチルイミダゾール-2-イル、1-プロピルイミダゾール-2-イル、1-ブチルイミダゾール-2-イル、1-ペンチルイミダゾール-2-イル、1-ヘキシルイミダゾール-2-イル等を例示できる。

【0039】f) 2-チアゾリン環基としては、2-チアゾリン-2-イル、2-チアゾリン-4-イル、2-チアゾリン-5-イル等を例示できる。

【0040】g) ベンゾチアゾール環基としては、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-4-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-7-イル等を例示できる。

【0041】h) ニトロ基を有することのあるベンズイミダゾール環基としては、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、5-ニトロベンズイミダゾール-2-イル、4-ニトロベンズイミダゾール-2-イル、5-ニトロベンズイミダゾール-1-イル等を例示できる。

【0042】i) 置換基として低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～2個を有することのあるベ

ンゾオキサゾール環基としては、ベンゾオキサゾール-2-イル、6-メチルベンゾオキサゾール-2-イル、5-メチルベンゾオキサゾール-2-イル、6-tert-ブチルベンゾオキサゾール-2-イル、5-tert-ブチルベンゾオキサゾール-2-イル、5-エトキシカルボニルメチルベンゾオキサゾール-2-イル、5、7-ジ-tert-ブチルベンゾオキサゾール-2-イル、5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル、6-クロロベンゾオキサゾール-2-イル、7-メチルベンゾオキサゾール-2-イル、7-tert-ブチルベンゾオキサゾール-2-イル、7-イソプロピルベンゾオキサゾール-2-イル、5、7-ジメチルベンゾオキサゾール-2-イル、5-ヒドロキシベンゾオキサゾール-2-イル、6-ヒドロキシベンゾオキサゾール-2-イル、5-カルボキシベンゾオキサゾール-2-イル、6-カルボキシベンゾオキサゾール-2-イル、5-カルボキシメチルベンゾオキサゾール-2-イル、5-(2-カルボキシエチル)ベンゾオキサゾール-2-イル、5-エトキシカルボニルメチルベンゾオキサゾール-2-イル、5-(2-エトキシカルボニルエチル)ベンゾオキサゾール-2-イル基等を例示できる。

【0043】j) 低級アルキル基を有することのあるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン環基としては、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-n-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基等を例示できる。

【0044】k) 5-低級アルキル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン環基としては、5-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-エチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-n-プロピル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-n-ブチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基等を例示できる。

【0045】l) 9H-プリン環基としては、9H-プリン-6-イル、9H-プリン-2-イル、9H-プリン-8-イル基等を例示できる。

【0046】m) オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン環基としては、オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル、オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン-5-イル、オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン-6-イル、オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン-7-イル基等を例示できる。

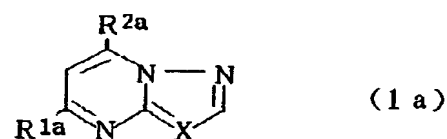
【0047】一般式(1)で表わされる縮環ピリミジン誘導体は、一酸化窒素合成酵素阻害剤、特に誘導型一酸

化窒素合成酵素(iNOS)を選択的に阻害する薬剤として、敗血症、エンドトキシンショック、慢性関節リウマチ等の治療及び予防に有用であり、従来の一酸化窒素合成酵素阻害剤にみられる如き副作用が非常に少ない利点がある。

【0048】一般式(1)に包含され且つ一酸化窒素合成酵素阻害剤として好ましい縮環ピリミジン誘導体としては、下記一般式(1a)で示される化合物を例示できる。

【0049】

【化4】



【0050】〔式中、XはN又はCHを、R1aは低級アルキル基を、R2aは(I)基-NHR3a(R3aはピリジルメチル基又はフェニル環上に低級アルコキシ基2~3個を有するフェニル低級アルキル基を示す)又は(II)基-SR6a(R6aはXがNのとき、ピリジル基であり、XがCHのとき、フェニル環上に低級アルキル基の1~2個を有することのあるベンゾオキサゾール-2-イル基、N-低級アルカノイルアミノフェニル基、置換基としてヒドロキシル基及びニトロ基を有するフェニル基、9H-プリン-6-イル基又は5-低級アルキルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基を示す)をそれぞれ示す。〕

また、一酸化窒素合成酵素阻害剤として好ましい上記化合物(1a)の内でも、XがCHでR1aがn-ブチル基である化合物はより好適であり、之等の内でも特にR2aがベンゾオキサゾール-2-イルチオ基、4-(N-アセチルアミノ)フェニルチオ基、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルチオ基、5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イルチオ基、5、7-ジ-tert-ブチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ基、4-ピリジルメチル基、3, 4, 5-トリメトキシベンジルアミノ基、2, 4-ジメトキシベンジルアミノ基又は2, 3-ジメトキシベンジルアミノ基である化合物は最適である。

【0051】最も好ましい化合物の具体例としては、5-n-ブチル-7-(2, 3-ジメトキシベンジルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン及び5-n-ブチル-7-(4-ピリジルメチルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを例示できる。

【0052】一般式(1)で表わされる本発明有効成分化合物は、各種の方法により製造できる。その例としては、例えば前記特開平7-309872号公報に記載の



方法を挙げることができる。より具体的には、7-ハロゲノピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体とアミン誘導体又はチオール誘導体とを反応させる方法を例示することができる。

【0053】かくして得られる本発明一酸化窒素合成酵素阻害剤の有効成分化合物の具体例としては、後記第1表に示す各化合物（実施例1〜74として示す）を例示できる。

【0054】一般式(1)で表わされる本発明有効成分化合物は、医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、之等の塩も本発明有効成分化合物に包含される。上記酸付加塩を形成させ得る酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸を例示でき、この酸付加塩の形成反応は常法に従うことができる。

【0055】本発明一酸化窒素合成酵素阻害剤は、上記一般式(1)で表わされる化合物及びその塩から選ばれる少なくとも一種を有効成分として、これを、適当な無毒性製剤担体と共に用いて、一般的な医薬製剤組成物の形態とされ実用される。

【0056】上記製剤担体としては、製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

【0057】上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、軟膏剤等が挙げられる。

【0058】錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリ

コール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0059】丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

【0060】坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。

【0061】カプセル剤は常法に従い通常本発明化合物を上記で例示した各種の製剤担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

【0062】液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調製される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0063】更に、医薬製剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

【0064】ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0065】本発明医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通常医薬製剤中に約1〜70重量%程度含有されるものとするのがよい。

【0066】上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。

【0067】上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明化合物の量が1

日当たり体重1kg当たり約0.5～20mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1～4回に分けて投与することができる。

【0068】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明一酸化窒素合成酵素阻害剤の製造例を製剤例として挙げ、次いで薬理試験例を挙げる。

【0069】

有効成分化合物	250g
結晶セルロース（日本薬局方品）	30g
コーンスターチ（日本薬局方品）	17g
タルク（日本薬局方品）	2g
ステアリン酸マグネシウム	1g

即ち、上記処方に従い各成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるように混和した後、所望の寸法を有する錠口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセルを得た。

【0071】

【製剤例2】 錠剤の調製

有効成分化合物	600g
乳糖（日本薬局方品）	67g
コーンスターチ（日本薬局方品）	33g
カルボキシメチルセルロースカルシウム（日本薬局方品）	25g
メチルセルロース（日本薬局方品）	12g
ステアリン酸マグネシウム	3g

即ち、上記処方に従い、有効成分化合物、乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを充分混合し、メチルセルロース水溶液を用いて顆粒化し、24メッシュの篩に通し、ステアリン酸マグネシウムと混合後、打錠（プレス）して、目的の錠剤を調製した。

【0073】

【薬理試験例1】ウィスター（Wistar）系雄性ラット（8週齢、200～250g）を頸椎脱臼により屠殺し、直ちに胸部大動脈を摘出し、周囲の結合組織を剥離した。血管を、コラーゲナーゼ238U/ml、エステラーゼ22.5U/ml、ウシ血清アルブミン0.2%を含有するHEPES・ハanks液（CaCl<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O 185.5mg/l、KCl 400.0mg/l、K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 60.0mg/l、MgSO<sub>4</sub> 97.7mg/l、NaCl 8000.0mg/l、NaHCO<sub>3</sub> 350.0mg/l、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 47.5mg/l、グルコース 1000mg/l）中で37℃にて45分間インキュベートした。

【0074】次に、HEPES・ハanks液中、この血管から内皮細胞と外膜を剥離して中膜平滑筋のみを取り出し、細切りにして、上記と同様のコラーゲナーゼ、エステラーゼ及びウシ血清アルブミンを含有するHEPES・ハanks液中で37℃にて70分間インキュベートし、酵素消化させた。これを、ウシ胎児血清を10%含

【製剤例1】 カプセル剤の調製

有効成分として5-n-ブチル-7-（2,3-ジメトキシベンジルアミノ）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジンを用いて、1カプセル当たりその250mgを含有する硬質ゼラチンカプセル（1000個）を、次の処方により調製した。

【0070】

有効成分化合物として5-n-ブチル-7-（2,3-ジメトキシベンジルアミノ）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジンを用いて、1錠当たりその300mgを含有する錠剤（2000錠）を、次の処方により調製した。

【0072】

有するダルベッコ変法イーグル培地（MgSO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O 200.0mg/l、NaCl 6400mg/l、NaHCO<sub>3</sub> 3700.0mg/l、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 125.5mg/l、Fe（NO<sub>3</sub>）<sub>3</sub>・9H<sub>2</sub>O 0.1mg/l、フェノールレッド 15.0mg/l、葉酸 4.0mg/l、ニコチンアミド 4.0mg/l、パントテン酸カルシウム 4.0mg/l、ピリドキサル・HCl 4.0mg/l、リボフラビン 0.4mg/l、チアミン・HCl 4.0mg/l、塩化コリン 4.0mg/l、グルコース 1000mg/l、1-イノシトール 7.0mg/l、ビルビン酸ナトリウム 110.0mg/l）に浮遊させ、数回洗浄し、2×10<sup>5</sup>個/mlの割合でシャーレに接種した。細胞がコンフエクトになった時点で継代し、4代目で次の実験に使用した。

【0075】即ち、上記培養細胞にL-アルギニン10<sup>-5</sup>Mを加え、更にLPS300ng/ml或いはインターロイキン-1β（IL-1β）10ng/mlを加えて24時間放置し、蓄積したNO<sub>2</sub>の量を測定した（対照群）。

【0076】一方、LPS或いはIL-1βを添加する30分前に、5-n-ブチル-7-（2,3-ジメトキシベンジルアミノ）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン（第1表中実施例41の化合物、本発明群）の3×10<sup>-5</sup>Mを臓器浴中に添加しておき、LPS或いはIL-1

$\beta$ 添加24時間後の蓄積した $\text{NO}_2$ の量を上記と同様にして測定した。

【0077】尚、 $\text{NO}_2$ の量は、培養上清に等量のGriess試薬(0.1%N-(1-ナフチル)エチレンジアミン・ジハイドロクロライド/ $\text{H}_2\text{O}$ +1%スルファニルアミン/2.5% $\text{H}_3\text{PO}_4$ )を加え、570nmにおける吸光度を測定することにより定量した。

【0078】結果を図1及び図2に示す。

【0079】尚、図1はLPSを添加した場合のデータを、図2はIL-1 $\beta$ を添加した場合のデータをそれぞれ示す。また、それぞれの図には、コントロールとして何も添加しなかった群のデータを併記する。

【0080】図1及び図2より、本発明有効成分化合物は、LPS及びIL-1 $\beta$ によるiNOSの誘導を阻害していることが明らかである。

【0081】

【薬理試験例2】スプラークダウリュウ(Sprague Dawley)系雄性ラット(6~9週齢、200~250g)を頸椎脱臼により屠殺し、直ちに胸部大動脈を摘出し、周囲の結合組織を剥離した。次に、これを5~7個に輪切りに分割し、それぞれ縦に切り開いた後、血管内皮細胞に存在するcNOSの影響をなくすため、血管内腔を洗浄綿棒にて擦過して内皮細胞を除去して、標本を調製した。

【0082】30 $\mu\text{M}$ 濃度に調製した本発明有効成分化合物(供試化合物)のジメチルスルホキシド溶液を添加し、更に400 $\mu\text{M}$ 濃度となるようにL-アルギニンを添加したクレブス・ヘンゼライト液(薬理試験例1で用いたものと同一組成)中に、上記標本を入れ、37℃で30分間インキュベートした。続いて、リボポリサッカライド(LPS)を1000ng/mlの濃度で添加

し、37℃で24時間インキュベートした(供試化合物を用いた実験群、本発明群)。

【0083】次に、上清を96穴プレートに取り、文献[新生物化学実験講座10、血管、内皮と平滑筋、135頁、日本生化学会編、東京化学同人、1993年]に記載の $\text{NO}_2$ 測定法に従い、 $\text{NO}_2$ をグリース(Griess)液で発色させ、バイオキネチックスリーター(Biokinetics reader, BIO-TEK Instruments 社製、EL-340型)で測定して、蓄積された $\text{NO}_2$ 量を算出した。

【0084】また、標本の血管片を、1N水酸化ナトリウム水溶液に溶解させ、バイオラッドDCプロテインアッセイキット(Bio-Rad DC protein assay kit, Bio-Rad Laboratories社製)で発色させ、スペクトロフォトメーター(Spectrophotometer, HITACHI社製、U-3000型)で測定して、蛋白量を算出した。そして、之等の値より、蛋白1mg当たりの $\text{NO}_2$ 生成量を求めた。

【0085】一方、供試化合物の代わりにジメチルスルホキシドを加えた対照群、及びLPSも加えないコントロール群について、同一試験を繰り返した。

【0086】以上のようにして求められた各群における蛋白1mg当たりの $\text{NO}_2$ 生成量より、iNOS誘導阻害率を下式に従い求めた。

【0087】阻害率(%) =  $\{1 - [( \text{本発明群値} ) - ( \text{コントロール群値} )] / [ ( \text{対照群値} ) - ( \text{コントロール群値} ) ]\} \times 100$

得られた結果を第2表に示す。

【0088】第2表より、本発明有効成分化合物は、LPSによるiNOSの誘導を阻害していることが明らかである。

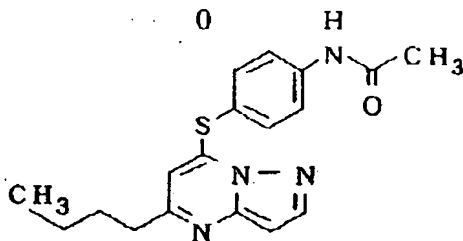
【0089】

【表1】

第 1 表

#### 実施例1

##### 構 造



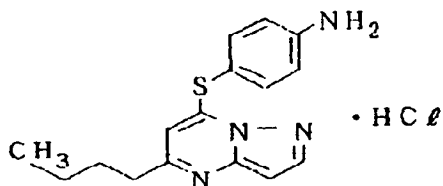
融 点: 89-90℃

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.94 (3H, t,  $J=7.4$ )、  
1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
2.47 (3H, s)、2.74 (2H, t,  $J=7.9$ )、  
6.38 (1H, s)、6.51 (1H, d,  $J=2.3$ )、  
7.41 (2H, d,  $J=8.4$ )、7.50 (2H, d,  $J=8.4$ )、  
8.02 (1H, d,  $J=2.3$ )、8.14 (1H, s)

【0090】

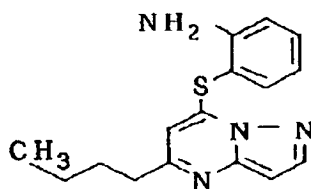
【表2】

第 1 表 (続き)

実施例2  
構造

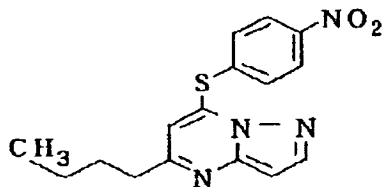
融 点: 185-187°C (分解)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0. 89 (3H, t, J=7. 3)、  
 1. 2-1. 5 (2H, m)、1. 5-1. 7 (2H, m)、2. 63 (2H,  
 t, J=7. 8)、4. 07 (2H, br s)、5. 93 (1H, s)、  
 6. 56 (1H, d, J=2. 2)、6. 80 (2H, d, J=8. 7)、  
 7. 44 (2H, d, J=8. 7)、8. 13 (2H, d, J=2. 2)

実施例3  
構造

融 点: 132-136°C (HCl塩として)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0. 89 (3H, t, J=7. 4)、  
 1. 3-1. 5 (2H, m)、1. 6-1. 8 (2H, m)、2. 61 (2H,  
 t, J=7. 7)、5. 43 (1H, s)、6. 09 (1H, d, J=  
 2. 5)、7. 2-7. 4 (2H, m)、7. 51 (1H, d, J=2. 5)、  
 7. 7-7. 8 (2H, m)、11. 49 (2H, s)

実施例4  
構造

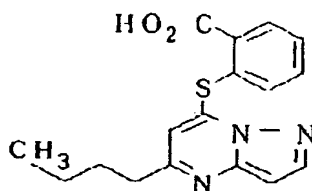
融 点: 105-107°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0. 93 (3H, t, J=7. 4)、  
 1. 3-1. 4 (2H, m)、1. 6-1. 7 (2H, m)、  
 2. 68 (2H, t, J=7. 9)、6. 05 (1H, s)、  
 6. 64 (1H, d, J=2. 5)、7. 85 (2H, d, J=8. 9)、  
 8. 15 (1H, d, J=2. 5)、8. 38 (2H, d, J=8. 9)

【0091】

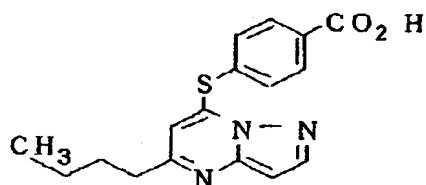
【表3】

## 第 1 表 (続き)

実施例5  
構造

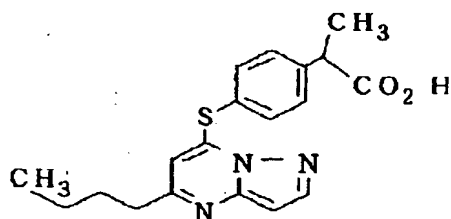
融点: 145-146°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.93 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
 2.78 (2H, t, J=7.7)、6.63 (1H, d, J=2.5)、  
 6.71 (1H, s)、7.4-7.6 (3H, m)、  
 7.96 (1H, d, J=7.4)、8.06 (1H, d, J=2.5)、

実施例6  
構造

融点: 175-180°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.89 (3H, t, J=7.4)、  
 1.2-1.4 (2H, m)、1.5-1.7 (2H, m)、  
 2.67 (2H, t, J=7.7)、5.99 (1H, s)、  
 6.65 (1H, d, J=2.5)、7.82 (2H, d, J=8.4)、  
 8.18 (1H, d, J=2.5)、8.29 (2H, d, J=8.4)、

実施例7  
構造

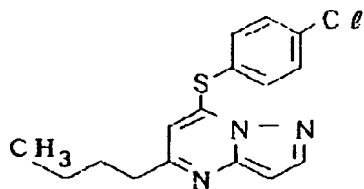
融点: 152-154°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.86 (3H, t, J=7.2)、  
 1.2-1.4 (2H, m)、1.5-1.7 (2H, m)、  
 1.62 (3H, d, J=6.9)、2.64 (2H, t, J=7.9)、  
 3.89 (1H, q, J=6.9)、5.92 (1H, s)、  
 6.60 (1H, d, J=2.5)、7.54 (2H, d, J=7.9)、  
 7.66 (2H, d, J=7.9)、8.15 (1H, d, J=2.5)

【0092】

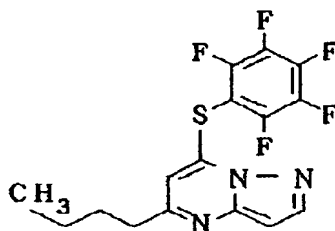
【表4】

## 第 1 表 (続き)

実施例8  
構造

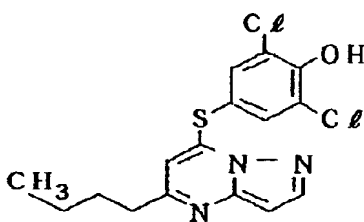
融 点: 121-122℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.90 (3H, t, J=7.4)、  
 1.2-1.4 (2H, m)、1.5-1.7 (2H, m)、  
 2.65 (2H, t, J=7.9)、5.89 (1H, s)、  
 6.60 (1H, d, J=2.5)、7.55 (2H, d, J=8.4)、  
 7.65 (2H, d, J=8.4)、8.15 (1H, d, J=2.5)、

実施例9  
構造

融 点: 110-112℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.93 (3H, t, J=7.2)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
 2.72 (2H, t, J=7.7)、5.98 (1H, s)、  
 6.64 (1H, d, J=2.5)、8.16 (1H, d, J=2.5)、

実施例10  
構造

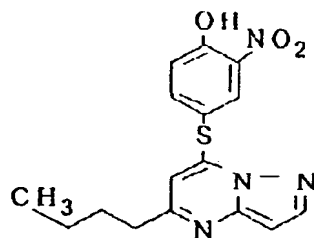
融 点: 189-191℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.91 (3H, t, J=7.2)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
 2.69 (2H, t, J=7.8)、3.50 (1H, s)、  
 5.94 (1H, s)、6.60 (1H, d, J=2.3)、  
 7.63 (2H, s)、8.14 (1H, d, J=2.3)

【0093】

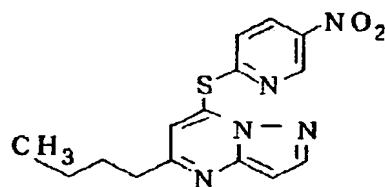
【表5】

## 第 1 表 (続き)

実施例11  
構造

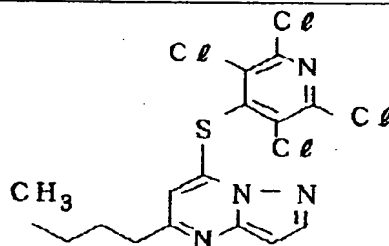
融点: 121-122℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.90 (3H, t, J=7.3)、  
 1.3-1.4 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
 2.66 (2H, t, J=7.9)、7.37 (1H, d, J=8.5)、  
 7.86 (1H, dd, J=8.5, 2.2)、  
 8.15 (1H, d, J=2.5)、8.51 (1H, d, J=2.2)、  
 10.87 (1H, s)

実施例12  
構造

融点: 97-98℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.98 (3H, t, J=7.4)、  
 1.4-1.6 (2H, m)、1.8-1.9 (2H, m)、  
 2.87 (2H, t, J=7.6)、6.70 (1H, d, J=2.2)、  
 7.15 (1H, s)、7.43 (1H, dd, J=8.7, 0.5)、  
 8.03 (1H, d, J=2.2)、  
 8.39 (1H, dd, J=8.7, 2.7)、  
 9.19 (1H, dd, J=2.7, 0.5)

実施例13  
構造

融点: 161-163℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.93 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
 2.74 (2H, t, J=7.7)、6.02 (1H, s)、  
 6.65 (1H, d, J=2.3)、8.13 (1H, d, J=2.3)

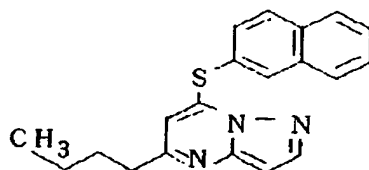
【0094】

【表6】

## 第 1 表 (続き)

## 実施例14

## 構造

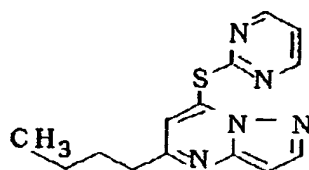


融点: 99-101℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.83 (3H, t, J=7.3)、  
 1.2-1.4 (2H, m)、1.5-1.6 (2H, m)、  
 2.57 (2H, t, J=7.8)、5.93 (1H, s)、  
 6.60 (1H, d, J=2.2)、7.6-7.7 (3H, m)、  
 7.9-8.0 (3H, m)、8.17 (1H, d, J=2.2)、  
 8.28 (1H, s)

## 実施例15

## 構造

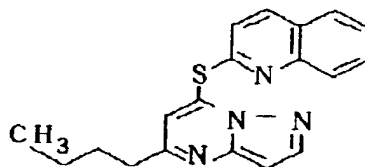


融点: 77-78℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.97 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.9 (2H, m)、  
 2.87 (2H, t, J=7.9)、6.66 (1H, d, J=2.5)、  
 7.11 (1H, t, J=5.0)、7.33 (1H, s)、  
 8.03 (1H, d, J=2.5)、8.53 (2H, d, J=5.0)、

## 実施例16

## 構造



融点: 59-62℃

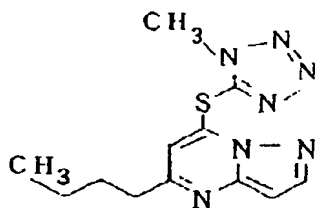
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.90 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
 2.74 (2H, t, J=7.7)、6.63 (1H, t, J=2.5)、  
 6.89 (1H, s)、7.5-7.7 (2H, m)、  
 7.8-7.9 (2H, m)、8.0-8.1 (1H, m)、  
 8.11 (1H, d, J=2.5)、8.20 (1H, d, J=8.9)

【0095】

【表7】

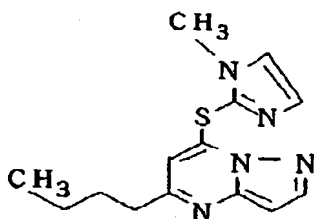


## 第 1 表 (続き)

実施例17  
構造

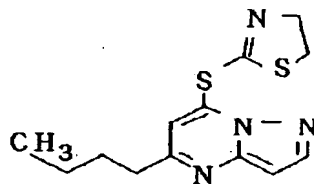
融点: 75-76°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.3)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
 2.77 (2H, t, J=7.9)、4.24 (3H, s)、  
 6.12 (1H, s)、6.66 (1H, d, J=2.5)、  
 8.10 (1H, d, J=2.5)、

実施例18  
構造

融点: 89-91°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.90 (3H, t, J=7.2)、  
 1.2-1.4 (2H, m)、1.6-1.7 (2H, m)、  
 2.67 (2H, t, J=7.8)、3.78 (3H, s)、  
 5.85 (1H, s)、6.60 (1H, d, J=2.2)、  
 7.28 (1H, d, J=1.2)、7.38 (1H, t, J=1.2)、  
 8.14 (1H, d, J=2.2)

実施例19  
構造

融点: 55-60°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.97 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.9 (2H, m)、  
 2.84 (2H, t, J=7.8)、3.47 (2H, t, J=8.2)、  
 4.38 (2H, t, J=8.2)、6.64 (1H, d, J=2.2)、  
 7.41 (1H, s)、8.11 (1H, d, J=2.2)

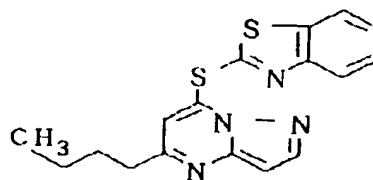
【0096】

【表8】

## 第 1 表 (続き)

## 実施例20

構造

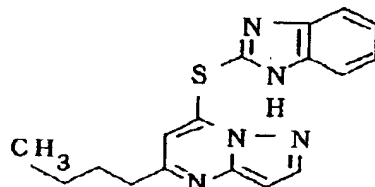


融点: 99-101°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.90 (3H, t, J=7.3)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
 2.73 (2H, t, J=7.7)、6.64 (1H, d, J=2.3)、  
 6.73 (1H, s)、7.5-7.7 (2H, m)、  
 7.9-8.0 (1H, m)、8.14 (1H, d, J=2.3)、  
 8.1-8.2 (1H, m)

## 実施例21

構造

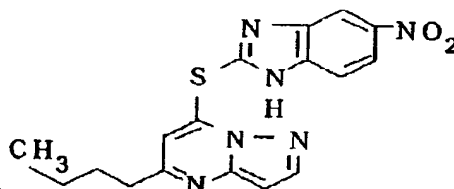


融点: 127-129°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, J=7.4)、  
 1.2-1.4 (2H, m)、1.5-1.7 (2H, m)、  
 2.63 (2H, t, J=7.9)、6.57 (1H, s)、  
 6.59 (1H, d, J=2.3)、7.2-7.4 (2H, m)、  
 7.5-7.6 (1H, m)、7.8-7.9 (1H, m)、  
 8.10 (1H, d, J=2.3)、11.88 (1H, br s)

## 実施例22

構造



融点: 176-178°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) :  
 0.91 (3H, t, J=7.4)、1.3-1.5 (2H, m)、  
 1.6-1.8 (2H, m)、2.75 (2H, t, J=7.7)、  
 6.66 (1H, d, J=2.5)、6.83 (1H, s)、7.73  
 (1H, d, J=8.9)、8.14 (1H, d, J=2.5)、8.28  
 (1H, dd, J=8.9、2.0)、8.63 (1H, d, J=2.0)

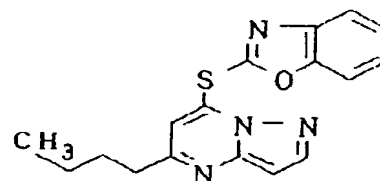
【0097】

【表9】

## 第 1 表 (続き)

## 実施例23

## 構造

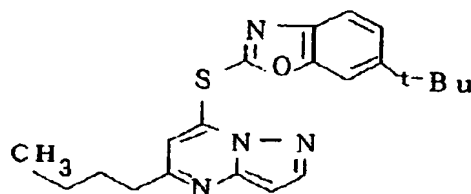


融点: 95-97℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.95 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.9 (2H, m)、  
 2.83 (2H, t, J=7.7)、6.66 (1H, d, J=2.0)、  
 7.18 (1H, s)、7.4-7.5 (2H, m)、  
 7.5-7.6 (1H, m)、7.8-7.9 (1H, m)、  
 8.11 (1H, d, J=2.0)

## 実施例24

## 構造

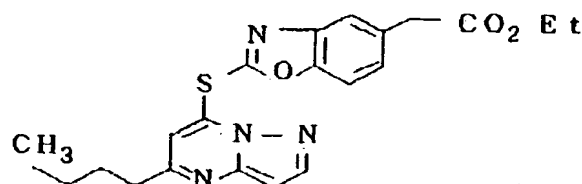


融点: 油状物

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.40 (9H, s)、  
 1.6-1.8 (2H, m)、2.81 (2H, t, J=7.9)、  
 6.65 (1H, d, J=2.3)、7.08 (1H, s)、  
 7.50 (1H, d, J=8.4)、7.59 (1H, s)、  
 7.72 (1H, d, J=8.4)、8.12 (1H, d, J=2.3)

## 実施例25

## 構造



融点: 63-65℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.95 (3H, t, J=7.4)、  
 1.28 (3H, t, J=7.6)、1.3-1.6 (2H, m)、  
 1.7-1.9 (2H, m)、2.83 (2H, t, J=7.4)、  
 3.76 (2H, s)、4.19 (2H, q, J=7.6)、  
 6.66 (1H, d, J=2.5)、7.17 (1H, s)、  
 7.35 (1H, d, J=8.4)、7.52 (1H, d, J=8.4)、  
 7.72 (1H, s)、8.11 (1H, d, J=2.5)

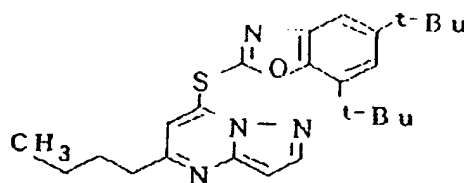
【0098】

【表10】

## 第 1 表 (続き)

## 実施例26

構造

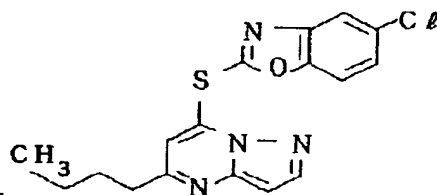


融点: 91-93℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.92 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.41 (9H, s)、1.44 (9H, s)、  
 1.7-1.9 (2H, m)、2.78 (2H, t, J=7.9)、  
 6.65 (1H, d, J=2.5)、6.98 (1H, s)、  
 7.38 (1H, d, J=1.8)、7.67 (1H, d, J=1.8)、  
 8.13 (1H, d, J=2.5)

## 実施例27

構造

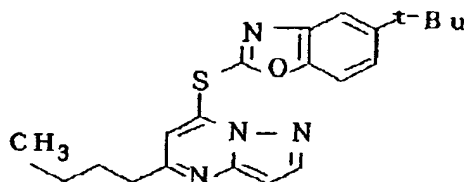


融点: 115-116℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.96 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.9 (2H, m)、  
 2.85 (2H, t, J=7.9)、6.67 (1H, d, J=2.2)、  
 7.27 (1H, s)、7.38 (1H, dd, J=8.4, 2.0)、  
 7.47 (1H, d, J=8.4)、7.76 (1H, d, J=2.0)、  
 8.09 (1H, d, J=2.2)

## 実施例28

構造



融点: 80-83℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.41 (9H, s)、  
 1.7-1.8 (2H, m)、2.82 (2H, t, J=7.4)、  
 6.65 (1H, d, J=2.0)、7.13 (1H, s)、  
 7.50 (1H, d, J=1.0)、7.81 (1H, d, J=1.0)、  
 8.11 (1H, d, J=2.0)、

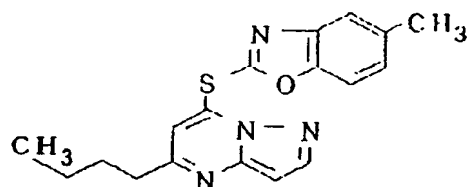
【0099】

【表11】

## 第 1 表 (続き)

## 実施例29

構 造



融 点: 92-94℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、  
 2.51 (3H, s)、2.81 (2H, t, J=7.7)、  
 6.65 (1H, d, J=2.3)、7.10 (1H, s)、  
 7.25 (1H, d, J=8.9)、7.45 (1H, d, J=8.9)、  
 7.59 (1H, s)、8.11 (1H, d, J=2.3)

## 実施例30

構 造

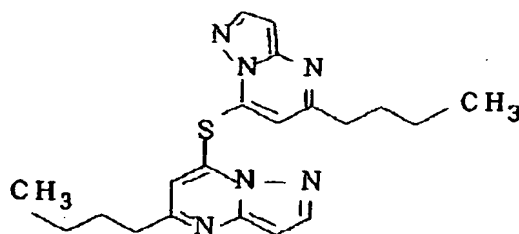


融 点: 126-128℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、  
 2.52 (3H, s)、2.80 (2H, t, J=7.9)、  
 6.65 (1H, d, J=2.3)、7.04 (1H, s)、  
 7.25 (1H, d, J=8.2)、7.38 (1H, s)、  
 7.68 (1H, d, J=8.2)、8.11 (1H, d, J=2.3)、

## 実施例31

構 造



融 点: 136-138℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.92 (6H, t, J=7.3)、  
 1.3-1.5 (4H, m)、1.7-1.9 (4H, m)、  
 2.76 (4H, t, J=7.8)、6.55 (2H, s)、  
 6.70 (2H, d, J=2.3)、8.11 (2H, d, J=2.3)

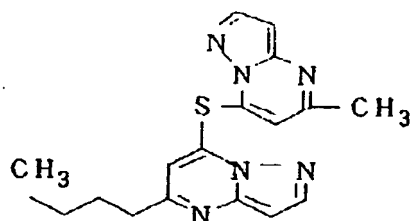
【0100】

【表12】

## 第 1 表 (続き)

## 実施例32

構造

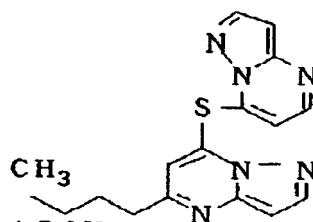


融 点: 138-140°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.92 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
 2.55 (3H, s)、2.76 (2H, t, J=7.7)、  
 6.55 (1H, s)、6.56 (1H, s)、  
 6.68 (1H, d, J=2.6)、6.70 (1H, d, J=2.6)、  
 8.11 (1H, d, J=2.6)、8.12 (1H, d, J=2.6)

## 実施例33

構造

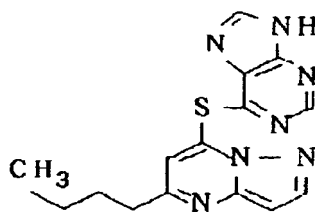


融 点: 155-156°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、  
 2.80 (2H, t, J=7.9)、6.52 (1H, d, J=4.4)、  
 6.73 (1H, d, J=2.0)、6.74 (1H, s)、  
 6.83 (1H, d, J=2.5)、8.11 (1H, d, J=2.0)、  
 8.20 (1H, d, J=2.5)、8.32 (1H, d, J=4.4)、

## 実施例34

構造



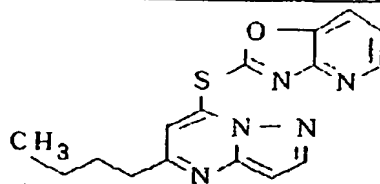
融 点: 155-157°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) : 0.97 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.9 (2H, m)、  
 2.86 (2H, t, J=7.9)、6.69 (1H, d, J=2.5)、  
 7.25 (1H, s)、8.03 (1H, d, J=2.5)、  
 8.25 (1H, s)、8.67 (1H, s)

【0101】

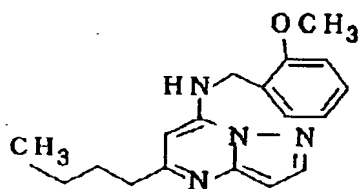
【表13】

## 第 1 表 (続き)

実施例 35  
構 造

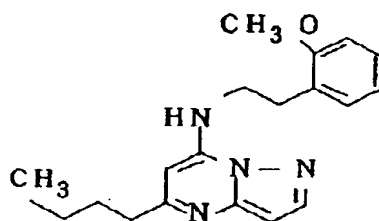
融 点: 87-88°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.97 (3H, t, J=7.3)、  
 1.4-1.6 (2H, m)、1.7-1.9 (2H, m)、  
 2.87 (2H, t, J=7.8)、6.68 (1H, d, J=2.3)、  
 7.35 (1H, dd, J=8.2, 5.0)、7.71 (1H, s)、  
 7.85 (1H, dd, J=8.2, 1.4)、  
 8.08 (1H, d, J=2.3)、  
 8.61 (1H, dd, J=5.0, 1.4)

実施例 36  
構 造

融 点: 99-101°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、  
 2.70 (2H, t, J=7.9)、3.89 (3H, s)、  
 4.58 (2H, brs)、5.90 (1H, s)、  
 6.39 (1H, d, J=2.3)、6.67 (1H, brs)、  
 6.9-7.0 (2H, m)、7.2-7.4 (2H, m)、  
 7.94 (1H, d, J=2.3)、

実施例 37  
構 造

融 点: 73-75°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.95 (3H, t, J=7.7)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、  
 2.70 (2H, t, J=7.7)、3.06 (2H, t, J=6.9)、  
 3.5-3.6 (2H, m)、3.89 (3H, s)、5.82 (1H, s)、  
 6.37 (1H, d, J=2.3)、6.71 (1H, brs)、  
 6.8-6.9 (2H, m)、7.1-7.3 (2H, m)、  
 7.92 (1H, d, J=2.3)

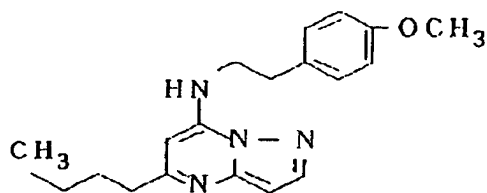
【0102】

【表14】

## 第 1 表 (続き)

## 実施例38

構造

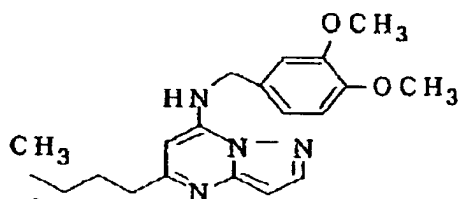


融点: 黄色油状物

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.95 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、  
 2.70 (2H, t, J=7.9)、2.98 (2H, t, J=7.2)、  
 3.5-3.6 (2H, m)、3.80 (3H, s)、5.77 (1H, s)、  
 6.31 (1H, br s)、6.39 (1H, d, J=2.3)、  
 6.87 (2H, d, J=8.7)、7.16 (2H, d, J=8.7)、  
 7.92 (1H, d, J=2.3)

## 実施例39

構造

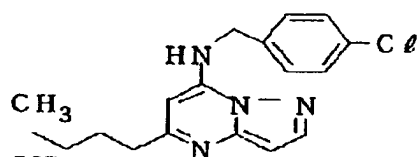


融点: 65-66°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、  
 2.71 (2H, t, J=7.7)、3.87 (3H, s)、  
 3.89 (3H, s)、4.51 (2H, d, J=5.9)、  
 5.85 (1H, s)、6.42 (1H, d, J=2.0)、  
 6.59 (1H, br t)、6.8-7.0 (3H, m)、  
 7.95 (1H, d, J=2.0)

## 実施例40

構造



融点: 89-92°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.92 (3H, t, J=7.2)、  
 1.3-1.4 (2H, m)、1.6-1.7 (2H, m)、  
 2.69 (2H, t, J=7.7)、4.55 (2H, d, J=5.9)、  
 5.77 (1H, s)、6.42 (1H, d, J=2.3)、  
 6.82 (1H, br t)、7.2-7.4 (4H, m)、  
 7.94 (1H, d, J=2.3)

【0103】

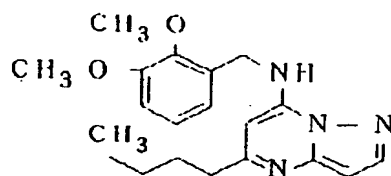
【表15】



## 第 1 表 (続き)

## 実施例41

構 造

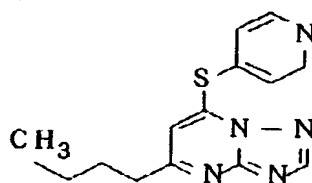


融 点: 83-85°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
 2.71 (2H, t, J=7.7)、3.88 (3H, s)、  
 3.90 (3H, s)、4.60 (2H, d, J=5.9)、  
 5.91 (1H, s)、6.39 (1H, d, J=2.3)、  
 6.64 (1H, br t)、6.9-7.0 (2H, m)、  
 7.0-7.1 (1H, m)、7.93 (1H, d, J=2.3)

## 実施例42

構 造

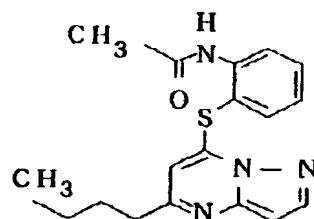


融 点: 98-100°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.91 (3H, t, J=7.4)、  
 1.2-1.4 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
 2.78 (2H, t, J=7.7)、6.35 (1H, s)、  
 7.57 (2H, dd, J=4.3, 1.5)、8.49 (1H, s)、  
 8.82 (2H, dd, J=4.3, 1.5)

## 実施例43

構 造



融 点: 88-90°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.95 (3H, t, J=7.2)、  
 1.4-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、  
 2.63 (3H, s)、2.86 (2H, t, J=7.7)、  
 5.52 (1H, s)、6.22 (1H, d, J=2.0)、  
 7.2-7.3 (1H, m)、7.4-7.5 (1H, m)、  
 7.7-7.9 (2H, m)、8.15 (1H, d, J=2.0)、  
 11.87 (1H, br s)

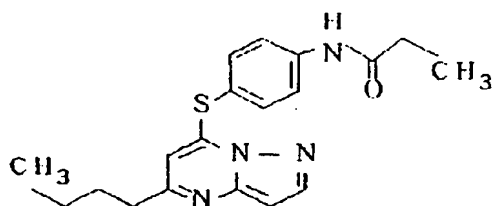
【0104】

【表16】

## 第 1 表 (続き)

## 実施例 4 4

構 造

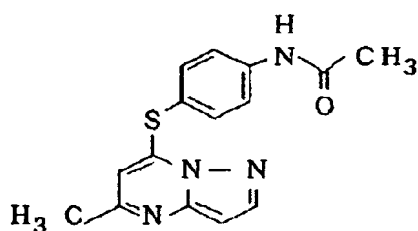


融 点: 60-62℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.4)、  
 1.26 (3H, t, J=7.4)、1.3-1.5 (2H, m)、  
 1.7-1.9 (2H, m)、2.7-2.8 (4H, m)、  
 6.38 (1H, s)、6.51 (1H, d, J=2.5)、  
 7.40 (2H, d, J=8.4)、7.50 (2H, d, J=8.4)、  
 8.03 (1H, d, J=2.5)、8.14 (1H, brs)

## 実施例 4 5

構 造

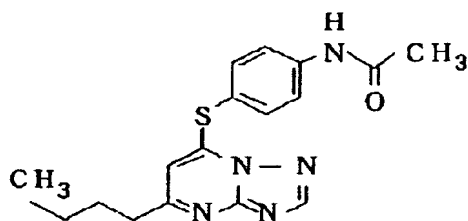


融 点: 235-240℃ (分解)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.26 (3H, s)、  
 2.42 (3H, s)、5.90 (1H, s)、  
 6.56 (1H, d, J=2.5)、7.53 (1H, brs)、  
 7.64 (2H, d, J=8.4)、7.73 (2H, d, J=8.4)、  
 8.14 (1H, d, J=2.5)

## 実施例 4 6

構 造



融 点: 117-120℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) :  
 0.89 (3H, t, J=7.4)、1.2-1.4 (2H, m)、  
 1.6-1.7 (2H, m)、2.22 (3H, s)、  
 2.72 (2H, t, J=7.7)、6.18 (1H, s)、  
 7.61 (2H, d, J=8.7)、7.84 (2H, d, J=8.7)、  
 8.46 (1H, s)

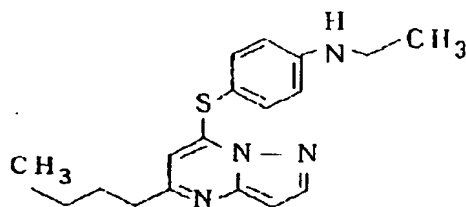
【0105】

【表17】

## 第 1 表 (続き)

## 実施例47

構造

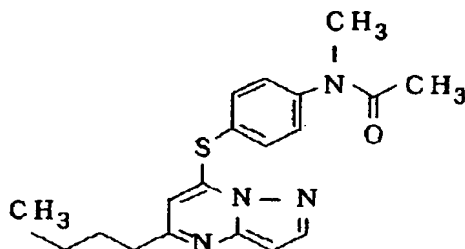


融点: 98-100°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.89 (3H, t, J=7.4)、  
 1.2-1.4 (2H, m)、1.33 (3H, t, J=7.2)、  
 1.5-1.7 (2H, m)、2.63 (2H, t, J=7.9)、  
 3.2-3.4 (2H, m)、4.01 (1H, br)、5.95 (1H, s)、  
 6.55 (1H, d, J=2.5)、6.71 (2H, d, J=8.7)、  
 7.44 (2H, d, J=8.7)、8.13 (1H, d, J=2.5)

## 実施例48

構造

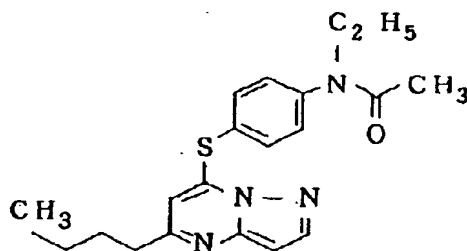


融点: 166-168°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.88 (3H, t, J=7.4)、  
 1.2-1.4 (2H, m)、1.5-1.7 (2H, m)、2.02 (3H, s)、  
 2.65 (2H, t, J=7.7)、3.38 (3H, s)、5.93 (1H, s)、  
 6.60 (1H, d, J=2.3)、7.41 (2H, d, J=8.4)、  
 7.76 (2H, d, J=8.4)、8.15 (1H, d, J=2.3)

## 実施例49

構造



融点: 158-160°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.87 (3H, t, J=7.3)、  
 1.18 (3H, t, J=7.2)、1.2-1.4 (2H, m)、1.5-1.7  
 (2H, m)、1.95 (3H, s)、2.65 (2H, t, J=7.7)、  
 3.85 (2H, q, J=7.2)、5.91 (1H, s)、6.60 (1H, d,  
 J=2.3)、7.38 (2H, d, J=8.4)、7.77 (2H, d,  
 J=8.4)、8.16 (1H, d, J=2.3)、

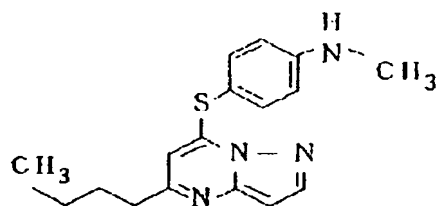
【0106】

【表18】

第 1 表 (続き)

## 実施例 50

構 造

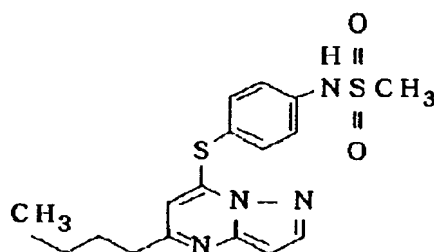


融 点: 121-122°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.88 (3H, t, J=7.4)、  
 1.2-1.4 (2H, m)、1.5-1.7 (2H, m)、  
 2.63 (2H, t, J=7.9)、2.93 (3H, d, J=5.0)、  
 4.18 (1H, q, J=5.0)、5.95 (1H, s)、  
 6.55 (1H, d, J=2.5)、6.71 (2H, d, J=8.4)、  
 7.45 (2H, d, J=8.4)、8.13 (1H, d, J=2.5)

## 実施例 51

構 造

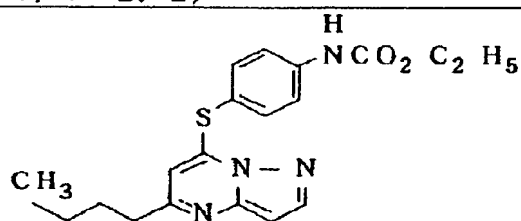


融 点: 178-180°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.89 (3H, t, J=7.3)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.7 (2H, m)、  
 2.65 (2H, t, J=7.8)、3.17 (3H, s)、  
 5.91 (1H, s)、6.59 (1H, d, J=2.2)、  
 7.40 (2H, d, J=8.6)、7.69 (2H, d, J=8.6)、  
 8.14 (1H, d, J=2.2)

## 実施例 52

構 造



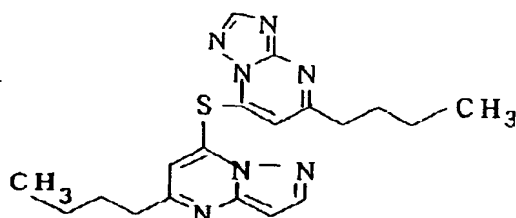
融 点: 75-76°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.88 (3H, t, J=7.3)、  
 1.3-1.4 (2H, m)、1.35 (3H, t, J=7.2)、  
 1.6-1.7 (2H, m)、2.65 (2H, t, J=7.8)、  
 4.28 (2H, q, J=7.2)、5.90 (1H, s)、  
 6.57 (1H, d, J=2.3)、6.92 (1H, br s)、  
 7.6-7.7 (4H, m)、8.14 (1H, d, J=2.3)

## 第 1 表 (続き)

## 実施例 53

## 構造

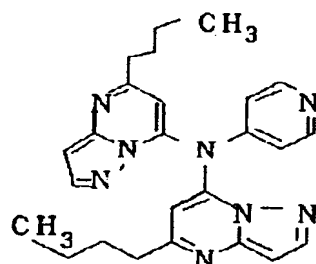


融点: 184-185°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.90 (3H, t, J=7.4)、  
 0.93 (3H, t, J=7.4)、1.2-1.5 (4H, m)、  
 1.6-1.8 (4H, m)、2.82 (2H, t, J=7.7)、  
 2.84 (2H, t, J=7.7)、6.61 (1H, s)、  
 6.73 (1H, d, J=2.5)、6.83 (1H, s)、  
 8.07 (1H, d, J=2.5)、8.44 (1H, s)

## 実施例 54

## 構造



融点: 170-172°C (分解)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.96 (3H, t, J=7.4)、  
 0.99 (3H, t, J=7.4)、1.3-1.6 (4H, m)、  
 1.7-1.9 (4H, m)、2.78 (2H, t, J=7.9)、  
 2.89 (2H, t, J=7.9)、6.31 (1H, s)、  
 6.53 (1H, d, J=2.0)、6.63 (2H, d, J=7.9)、  
 6.64 (1H, s)、6.75 (1H, d, J=2.5)、  
 7.76 (2H, d, J=7.9)、8.03 (1H, d, J=2.0)、  
 8.16 (1H, d, J=2.5)、

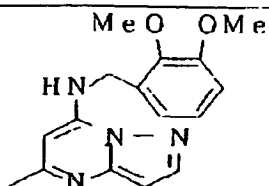
【0108】

【表20】

## 第 1 表 (続き)

### 实施例 55

## 構造

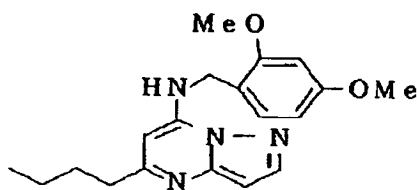


融 点: 153—155℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 2.48 (3H, s)、  
3.88 (3H, s)、3.90 (3H, s)、  
4.59 (2H, d,  $J=5.9$ )、5.90 (1H, s)、  
6.37 (1H, d,  $J=2.2$ )、6.68 (1H, br t)、  
6.9-7.0 (2H, m)、7.0-7.1 (1H, m)、  
7.93 (1H, d,  $J=2.2$ )

### 实施例 56

## 構造

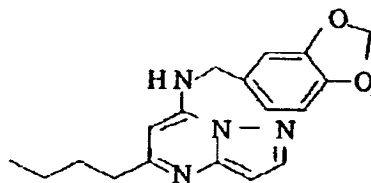


**融 点:** 86—88℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 0.95 (3H, t, J=7.2)、  
1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、  
2.71 (2H, t, J=7.9)、3.81 (3H, s)、  
3.85 (3H, s)、4.49 (2H, d, J=5.9)、  
5.91 (1H, s)、6.38 (1H, d, J=2.3)、  
6.4-6.5 (2H, m)、6.59 (1H, br t)、  
7.19 (1H, d, J=8.4)、7.93 (1H, d, J=2.3)

### 实施例 57

## 構造



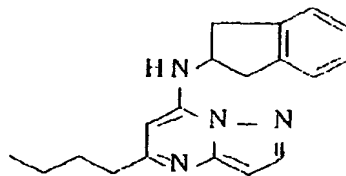
融 点：93—95℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.93 (3H, t, J=7.4)、  
1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
2.70 (2H, t, J=7.7)、4.49 (2H, d, J=5.9)、  
5.83 (1H, s)、5.97 (2H, s)、  
6.42 (1H, d, J=2.3)、6.57 (1H, br t)、  
6.8-6.9 (3H, m)、7.94 (1H, d, J=2.3)

## 第 1 表 (続き)

## 実施例58

## 構造



融 点: 油状物

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0. 96 (3H, t, J=7. 4)、  
 1. 4-1. 5 (2H, m)、1. 7-1. 8 (2H, m)、  
 2. 0-2. 2 (1H, m)、2. 6-2. 8 (3H, m)、  
 2. 9-3. 2 (2H, m)、5. 2-5. 3 (1H, m)、  
 6. 01 (1H, s)、6. 42 (1H, d, J=2. 5)、  
 6. 50 (1H, d, J=7. 9)、7. 2-7. 4 (4H, m)、  
 7. 92 (1H, d, J=2. 5)

## 実施例59

## 構造

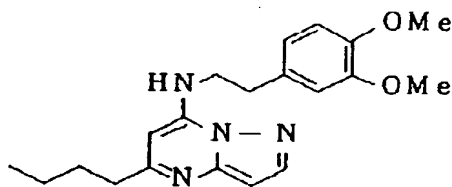


融 点: 120-122℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2. 63 (3H, s)、  
 6. 66 (1H, d, J=2. 3)、7. 17 (1H, s)、  
 7. 4-7. 5 (2H, m)、7. 5-7. 6 (1H, m)、  
 7. 7-7. 9 (1H, m)、8. 12 (1H, d, J=2. 3)

## 実施例60

## 構造



融 点: 57-59℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0. 95 (3H, t, J=7. 9)、  
 1. 3-1. 5 (2H, m)、1. 6-1. 8 (2H, m)、  
 2. 71 (2H, t, J=7. 7)、2. 98 (2H, t, J=6. 9)、  
 3. 6-3. 7 (2H, m)、3. 84 (3H, s)、3. 87 (3H, s)、  
 5. 79 (1H, s)、6. 31 (1H, br t)、  
 6. 39 (1H, d, J=2. 5)、6. 73 (1H, s)、  
 6. 8-6. 9 (2H, m)、7. 92 (1H, d, J=2. 5)

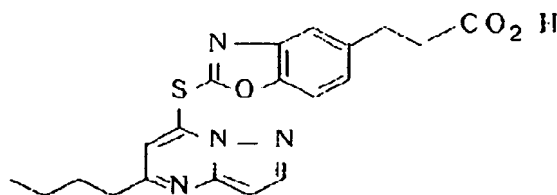
【0110】

【表22】

## 第 1 表 (続き)

## 実施例61

## 構造

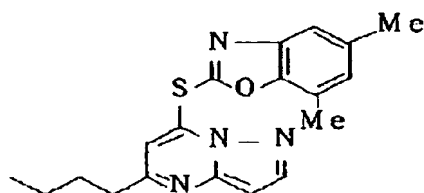


融点: 118-120℃

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.89 (3H, t,  $J=7.3$ )、  
 1.2-1.4 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
 2.61 (2H, t,  $J=7.4$ )、2.80 (2H, t,  $J=7.6$ )、  
 2.97 (2H, t,  $J=7.4$ )、7.23 (1H, d,  $J=2.3$ )、  
 7.29 (1H, s)、7.36 (1H, dd,  $J=8.6, 1.6$ )、  
 7.67 (1H, d,  $J=8.6$ )、7.68 (1H, d,  $J=1.6$ )、  
 8.21 (1H, d,  $J=2.3$ )

## 実施例62

## 構造

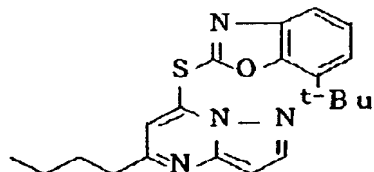


融点: 98-100℃

NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.93 (3H, t,  $J=7.2$ )、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、  
 2.47 (3H, s)、2.49 (3H, s)、  
 2.80 (2H, t,  $J=7.7$ )、6.65 (1H, d,  $J=2.0$ )、  
 7.06 (2H, s)、7.42 (1H, s)、  
 8.12 (1H, d,  $J=2.0$ )

## 実施例63

## 構造

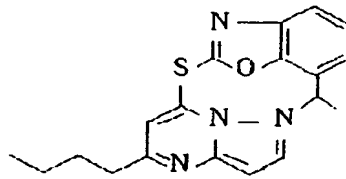


融点: 80-82℃

NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.92 (3H, t,  $J=7.2$ )、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.42 (9H, s)、  
 1.6-1.8 (2H, m)、2.79 (2H, t,  $J=7.9$ )、  
 6.66 (1H, d,  $J=2.2$ )、7.02 (1H, s)、  
 7.3-7.4 (2H, m)、7.67 (1H, dd,  $J=7.2, 1.8$ )、  
 8.12 (1H, d,  $J=2.2$ )

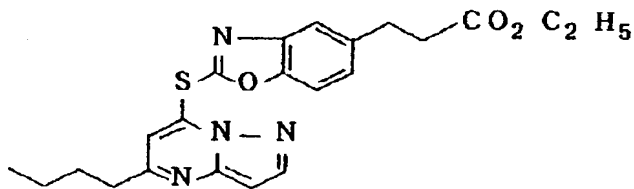


## 第 1 表 (続き)

実施例64  
構造

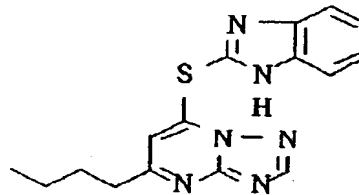
融 点: 73-75℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 0.93 (3H, t, J=7.3)、  
 1.36 (6H, d, J=6.9)、1.3-1.5 (2H, m)、  
 1.6-1.8 (2H, m)、2.80 (2H, t, J=7.8)、  
 3.32 (1H, quintet, J=6.9)、6.65 (1H, d, J=1.3)、  
 7.08 (1H, s)、7.27 (1H, d, J=7.6)、  
 7.36 (1H, t, J=7.6)、7.64 (1H, d, J=7.6)、  
 8.12 (1H, d, J=1.3)

実施例65  
構造

融 点: 68-70℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 0.95 (3H, t, J=7.3)、  
 1.24 (3H, t, J=7.0)、1.3-1.5 (2H, m)、  
 1.7-1.8 (2H, m)、2.69 (2H, t, J=7.6)、  
 2.83 (2H, t, J=7.8)、3.10 (2H, t, J=7.6)、  
 4.14 (2H, q, J=7.0)、6.65 (1H, d, J=2.3)、  
 7.17 (1H, s)、7.29 (1H, dd, J=8.6, 1.6)、  
 7.48 (1H, d, J=8.6)、7.63 (1H, d, J=1.6)、  
 8.10 (1H, d, J=2.3)

実施例66  
構造

融 点: 180-182℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 0.85 (3H, t, J=7.3)、  
 1.2-1.4 (2H, m)、1.5-1.7 (2H, m)、  
 2.66 (2H, t, J=7.8)、6.58 (1H, s)、  
 7.3-7.5 (2H, m)、7.67 (1H, d, J=7.2)、  
 7.89 (1H, d, J=7.4)、8.42 (1H, s)、  
 11.93 (1H, s)

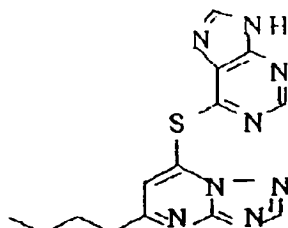
【0112】

【表24】

## 第 1 表 (続き)

## 実施例67

構造



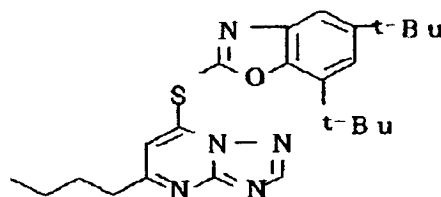
融 点: 170-172°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) :

0.98 (3H, t, J=7.4)、1.3-1.4 (2H, m)、  
 1.7-1.9 (2H, m)、2.98 (2H, t, J=7.7)、  
 7.54 (1H, s)、8.24 (1H, s)、8.35 (1H, s)、  
 8.66 (1H, s)

## 実施例68

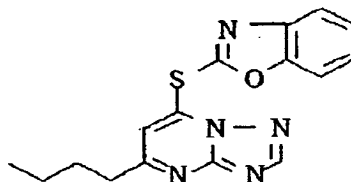
構造



融 点: 170-172°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.93 (3H, t, J=7.4)、  
 1.41 (9H, s)、1.45 (9H, s)、1.3-1.5 (2H, m)、  
 1.7-1.9 (2H, m)、2.90 (2H, t, J=7.9)、  
 7.30 (1H, s)、7.40 (1H, s)、7.67 (1H, s)、  
 8.48 (1H, s)

## 実施例69



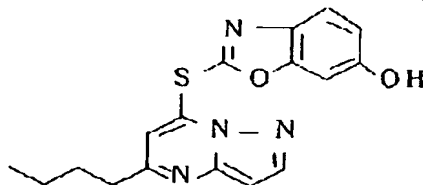
融 点: 112-114°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.96 (3H, t, J=7.4)、  
 1.4-1.6 (2H, m)、1.8-1.9 (2H, m)、  
 2.95 (2H, t, J=7.9)、7.4-7.5 (2H, m)、  
 7.48 (1H, s)、7.5-7.6 (1H, m)、  
 7.8-7.9 (1H, m)、8.45 (1H, s)

【0113】

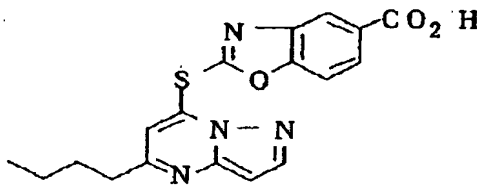
【表25】

## 第 1 表 (続き)

実施例70  
構造

融点: 138-140°C

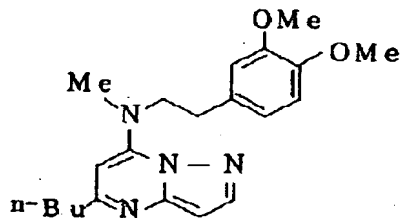
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.91 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、  
 2.80 (2H, t, J=7.7)、6.65 (1H, d, J=2.3)、  
 6.94 (1H, dd, J=8.9, 2.5)、6.96 (1H, s)、  
 7.02 (1H, d, J=2.5)、7.12 (1H, s)、  
 7.60 (1H, d, J=8.9)、8.12 (1H, d, J=2.3)

実施例71  
構造

融点: 181-182°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.96 (3H, t, J=7.4)、  
 1.4-1.5 (2H, m)、1.7-1.9 (2H, m)、  
 2.87 (2H, t, J=7.7)、6.69 (1H, d, J=2.5)、  
 7.32 (1H, s)、7.60 (1H, d, J=8.6)、  
 8.10 (1H, d, J=2.5)、  
 8.18 (1H, dd, J=8.6, 1.7)、  
 8.48 (1H, d, J=1.7)

## 実施例72



融点: 56-58°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.96 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
 2.68 (2H, t, J=7.9)、2.93 (2H, t, J=7.7)、  
 3.13 (3H, s)、3.80 (3H, s)、3.84 (3H, s)、  
 4.27 (2H, t, J=7.7)、5.75 (1H, s)、  
 6.42 (1H, d, J=2.0)、6.7 (3H, m)、  
 7.99 (1H, d, J=2.0)、

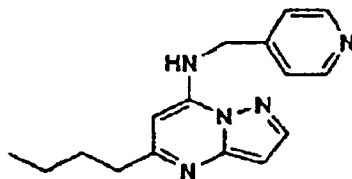
【0114】

【表26】

## 第 1 表 (続き)

## 実施例 73

## 構 造

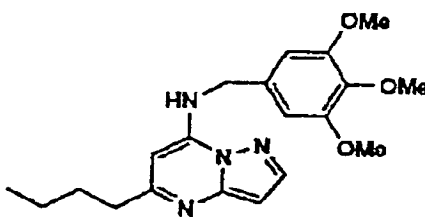


融 点 : 78-81℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.91 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、  
 2.67 (2H, t, J=7.7)、4.64 (2H, d, J=6.4)、  
 5.70 (1H, s)、6.45 (1H, d, J=2.2)、  
 6.92 (1H, br)、7.29 (2H, d, J=6.4)、  
 7.98 (1H, d, J=2.2)、8.61 (2H, d, J=6.4)

## 実施例 74

## 構 造



融 点 : 95-97℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.93 (3H, t, J=7.4)、  
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、  
 2.71 (2H, t, J=7.2)、3.85 (9H, s)、  
 4.51 (2H, d, J=5.4)、5.85 (1H, s)、  
 6.43 (1H, d, J=2.5)、6.59 (2H, s)、  
 6.6 (1H, br)、7.96 (1H, d, J=2.5)

【0115】

【表27】

第 2 表

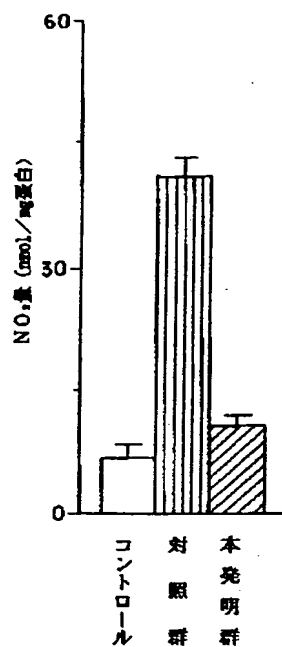
供試化合物 (実施例番号)	阻害率 (%)
73	54.2
74	37.3

## 【図面の簡単な説明】

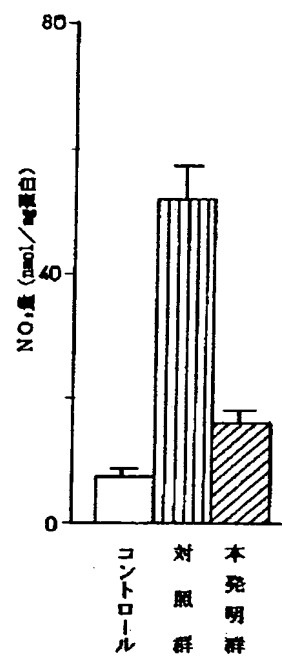
【図1】薬理試験例1に従い求められた本発明有効成分化合物のLPSによるiNOS誘導の阻害効果を示すグラフである。

【図2】薬理試験例1に従い求められた本発明有効成分化合物のIL-1βによるiNOS誘導の阻害効果を示すグラフである。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>  
C 07 D 519/00

識別記号  
3 1 1

F I  
C 07 D 519/00

3 1 1

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**